

Sanna Edelman

FT

Vs. kemisti

HYKS, Iho- ja allergiasairaala, Allergeenilaboratorio

Haasteena allergeeni- valmisteiden laatu

Allergeenivalmisteiden laatu, teho ja turvallisuus ovat perusedellytys luotettavan allergiadiagnostiikan ja siedätyksen toteuttamisessa. Allergeenivalmisteiden laadun vakiointi on ollut haastavaa, ja Suomessa kansallisen myyntiluvan saaneita allergeenivalmisteita on lainsäädännön muutoksista huolimatta markkinoilla edelleen vähän.

Allergeenivalmisteet luokiteltiin vuonna 2001 EU-direktiivissä (2001/83/EC Artikkelin 1) lääketuotteiksi, joille tulee hakea myyntilupa. Allergeenivalmisteiden valmistukseen, karakterisointiin, vertailtavuuteen, potenssin ja stabiilisuuden määrittämiseen sekä referenssimateriaalien käyttöön asetettiin Euroopan lääkeviraston EMAN yksityiskohtainen ohjeistus vuonna 2009. Lisäksi Euroopan farmakopeaan lisättiin kappale allergeenivalmisteiden laatuvaatimuksista vuonna 2010. Tarkoituksena on ollut parantaa käytössä olevien allergeenivalmisteiden laatua ja valvontaa.

Allergeenituotteiden vakiointiin kaivataan referenssimateriaaleja ja validoituja mittaamenetelmiä

Allergeenivalmisteet on yleisimmin eristetty luonnollisesta lähteestä kuten siitepölystä tai ruoka-aineesta. Käytössä on monenlaisia eristysmenetelmiä, ja valmisteiden sisältämät

allergeenipitoisuudet ja puhtaus voivat vaihdella merkittävästi valmistajasta riippuen.

Allergeenivalmisteet vakioidaan usein ihotestien reaktiivisuuden tai humaanin IgE-vasta-aineiden sitoutumisen perusteella määritettävän kokonaisallergeenipitoisuuden mukaan.

Myyntiluvan edellytyksenä on allergeenivalmisteiden allergiavasteen potenssin osoittaminen. Muissa valmisteissa allergeenipitoisuus on ilmoitettu esimerkiksi proteiinin konsentraation mukaan. Eri valmistajien tuotteiden vertailu on käytännössä mahdotonta valmistajien käyttämien omien allergeeniyksiköiden vuoksi (taulukko 1). Allergeenivalmisteiden vakiointi onkin ollut hankalaa lukuisista EU:n jäsenmaiden yhteisistä tavoitteista ja yrityksistä huolimatta.

Laatuasioista vastaava European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM) on vastikään

koordinoinut monikeskustutkimuksena toteutetun vakiointiohjelman (Biological Standardization Program [BSP] 090), joka on kehittänyt tutkijoiden, allergeenivalmistajien, bioteknologia-yhtiöiden ja lääkealan viranomaisten kanssa yhteistyössä in vitro -vakiointimenetelmän koivun ja timotein siitepölyjen pääallergeeneille Bet v 1 ja Phl p 5a. Nämä allergeenit ovat nyt ensimmäiset EDQM:stä tilattavissa olevat ja Euroopan farmakopeaan päivitetty referenssiallergeenit. Tämän pioneeriprojektin jälkeen allergeenien referenssivalmisteiden ja vakioitujen mittaamenetelmien saatavuus toivottavasti laajenee.

Onko Suomi liian pieni markkina-alue myyntiluvallisille allergeenivalmisteille?

Allergeenivalmisteille, joilla ei ole myyntilupaa Suomessa, voidaan hakea Fimeasta erityislupa. HYKSin Iho- ja allergiasairaalan Allergiatutkimuskeskuksessa, jossa on maan

Taulukko 1. Allergeeniyksiköt valmistajittain.

Valmistaja	Allergeeniyksikkö
ALK-Abelló	Histamiinia vastaava yksikkö Histamine equivalent unit (HEP) mg/ml w/v Vakioitu laatuysikkö Standardized quality unit (SQ-U)
Allergopharma	Biologinen yksikkö Biological unit BU/ml Vakioitu biologinen yksikkö Standard biological unit (SBU)/ml Terapeuttinen yksikkö Therapeutic units (TU)
Allergy Therapeutics	% Vakioitu yksikkö Standardized units (SU)
HolisterStier	w/v Proteiinien typpiysikkö Protein nitrogen units (PNU) Biovastaava allergeeniyksikkö Bioequivalent allergen unit (BAU)
Laboratorios LETI	Histamiinia vastaava yksikkö HEP/ml
Stallergenes	Reaktiivisuusindeksi Index of reactivity IR/ml Konsentraatioindeksi Index of concentration IC/ml

laajin allergiadiagnostiikan ihopis-
totestausyksikkö, yli puolet suoraan
allergeenivalmistajilta tilattavista
testiuutteista oli vuonna 2016 erityis-
luvallisia.

Suomessa vain ALK Abelló on hake-
nut 18:lle ihopistotesteihin käytettä-
välle allergeenivalmisteelle myyn-
tiluvat vuosina 1989–1991. Tämän
uudempia myyntilupia ei ole ihopis-
tostestivalmisteille. Suomen tilanne on
hyvin erilainen verrattuna esimerkiksi
Saksaan, jossa myyntiluvan saaneita
rekisteröityjä ihopistotestituotteita
on Paul Ehrlich Instituutin mukaan
371 kappaletta. Suomen kokoiselle
markkina-alueelle ei ole siis ollut
suurta kiinnostusta hakea myynti-
lupia. Käyttäjien kannalta Euroopan

laajuiset myyntiluvat toisivat merkit-
tävää helpotusta allergeenivalmistei-
den valintaan ja vähentäisivät erityis-
lupakäsittelyiden määrää.

Proteiinipitoisuus ei kuvaa laatua, tehoa tai turvallisuutta

HYKSin Iho- ja allergiasairaala to-
teuttaa sekä myynti- että erityisluval-
listen testiuutteiden laaduntarkkailua
niin sanotulla in house -Immunospot-
menetelmällä, jossa valmisteen al-
lergeenisuus varmistetaan spesifisen
IgE:n sitoutumisen mittauksella.

Laaduntarkkailua toteutetaan muun
muassa testiaineen valmistajan vaih-
dosten yhteydessä tai jos valmisteen
säilyvyydessä tai potenssissa epäil-



lään poikkeamaa. Tarvittaessa laa-
dultaan poikkeavista tuotteista teh-
dään tuotevirhe-epäily. Viime vuonna
havaittiin ilman myyntilupaa olevan
lateksitestiuutteen käyttöönoton har-
kinnan yhteydessä tuotteen allergeeni-
suuspitoisuudessa poikkeama, josta
tiedotettiin valmistajalle ja Fimealle.

Valmistajan vastineessa testiaineesta
oli varmistettu tuotteen proteiinipi-
toisuus, steriiliys, pH, NaCl-, fenoli- ja
glyserolipitoisuudet sekä ulkonäkö,
mutta valmisteen allergeenipitoisuut-
ta tai potenssia ei oltu tutkittu. Ilman
myyntilupaa olevien allergeenival-
misteiden laadussa ja laadunvalvon-
nassa olisikin parannettavaa. HYKSin
Iho- ja allergiasairaalan Allergee-
nilaboratorio ja Allergiatutkimuskes-
kus pyrkivät jatkossa kehittämään
yhteistyötä sekä viranomaisten että
sairaanhoitopiirien testiyksiköiden
kesken. ●

KIRJALLISUUTTA

- Kaul S, ym. Standardization of allergen products: 3. Validation of candidate European Pharmacopoeia standard methods for quantification of major birch allergen Bet v 1. Allergy 2016; 71(10): 1414–24.

